



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09241144 A**(43) Date of publication of application: **16 . 09 . 97**

(51) Int. Cl.

A61K 7/48
A61K 7/00
C07C233/18
C07C235/08

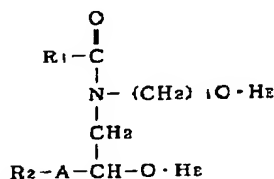
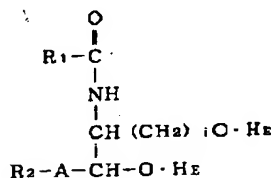
(21) Application number: **08046453**(22) Date of filing: **04 . 03 . 96**(71) Applicant: **LION CORP**(72) Inventor: **NAGAHARA YASUO**
SUMIYA HARUO(54) **CERAMIDE DERIVATIVE AND COSMETIC CONTAINING THE SAME**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound, having improving activity against rough skin, capable of improving humectant function and useful as a cosmetic component for skin external composition, etc., free from skin irritation.

SOLUTION: A ceramide derivative of formula I or formula II (R_1 is an aliphatic hydrocarbon or $YO(C_6H_5)$ [Y is formula III (Z is hydroxy, etc.; (f) is 12-20; (g) is 20-40; (h) is 0-4); (d) is 8-50; (e) is 10-100]; R_2 is an aliphatic hydrocarbon; A is CH_2 , CH_2O , $CH=CH$, etc.; H_s is $XCHCOOH$ (X is H or an aliphatic hydrocarbon), etc.; (i) is 1, 2). The compound is obtained by introducing an eliminable group at the α -position of a carboxylic acid, protecting the carboxyl group, etherifying the carboxylic acid derivative with ceramide and subsequently purifying the reaction product. The ceramide derivative can reduce characteristic irritative feeling without losing the activity of hydroxycarboxylic acid.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-241144

(43) 公開日 平成9年(1997)9月16日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48 7/00			A 6 1 K 7/48 7/00	C
C 0 7 C 233/18 235/08		9547-4H 9547-4H	C 0 7 C 233/18 235/08	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平8-46453

(22) 出願日 平成8年(1996)3月4日

(71) 出願人 000006769

ライオン株式会社

東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72) 発明者 永原 恭生

東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72) 発明者 角谷 治夫

東京都墨田区本所一丁目3番7号 ライオン株式会社内

(74) 代理人 弁理士 志賀 正武 (外2名)

(54) 【発明の名称】 セラミド誘導体およびそれを含有する化粧料

(57) 【要約】

【課題】 皮膚刺激を生じることなく、ヒドロキシカルボン酸と同様の有効性を発揮し得る新規化合物と、その化合物を含有した化粧料の提供。

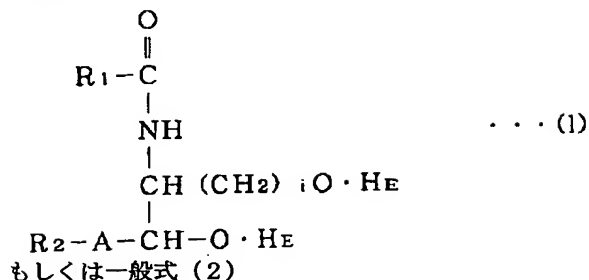
【解決手段】 本発明のセラミド誘導体は、セラミドとヒドロキシカルボン酸とがエーテル結合した構造を有する。本発明の化粧料は前記セラミド誘導体の少なくとも1種を有効成分として含有するものである。本発明のセラミド誘導体は、ヒドロキシカルボン酸の効果を落すことなく、特有の刺激感を低減することができた。またあわせて、ヒドロキシカルボン酸やセラミド以上に肌荒れ改善、保湿能改善に高い効果を発揮する。

1

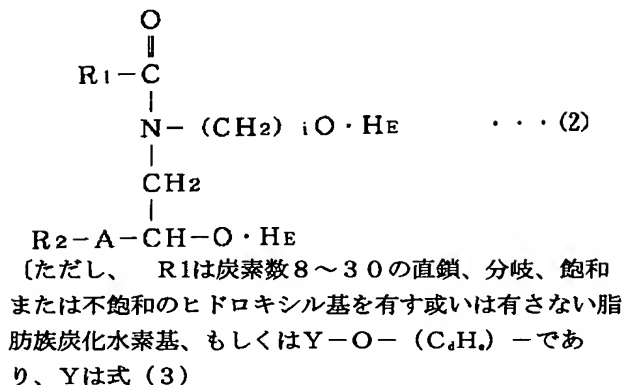
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1)

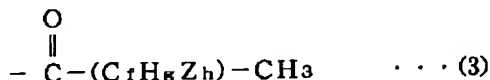
【化 1】



【化 2】

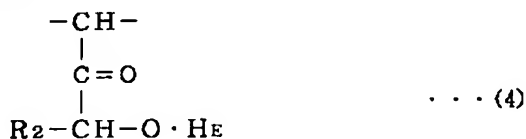


【化 3】



(ここで、Zはヒドロキシル基またはエポキシ酸素、dは 8～50 の整数、eは 10～100 の整数、fは 12～20 の整数、gは 20～40 の整数、hは 0 または 1～4 の整数である) で表される基であり；R₂は炭素数 8～30 の直鎖、分岐、飽和または不飽和のヒドロキシル基を有す或いは有さない脂肪族炭化水素基であり；Aは -CH₂-, -CH₂O-, -CH=CH-, -CH(O·HS)-、または式 (4)

【化 4】

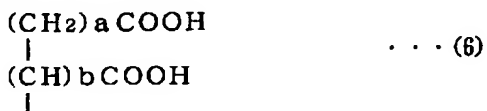


であり；HSは式 (5)、式 (6)

【化 5】



【化 6】



2

* (ここで、Xは水素または炭素数 1～30 の直鎖、分岐、飽和または不飽和のヒドロキシル基を有す或いは有さない脂肪族炭化水素基、aは 0～9 の整数、bは 1～9 の整数) からなる群より選択される少なくとも 1 種の α-ヒドロキシ酸残基、或いはいずれか一方が H-であり；iは 1 または 2 である] で表されるセラミド誘導体。

【請求項 2】 請求項 1 記載のセラミド誘導体の少なくとも 1 種を有効成分として含有することを特徴とする化粧品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は肌荒れ改善、保湿能改善機能を有し、皮膚外用組成物などの化粧料に配合して有効なセラミド誘導体と、そのセラミド誘導体を含有してなる化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術】ヒドロキシカルボン酸には角質剥離作用、角質ターンオーバー促進作用、皮膚細胞の再生促進作用、創傷治癒作用等があり、小じわなどの皮膚老化の改善効果があることが知られている (特開昭 63-166837 号公報)。セラミドは角質の細胞間脂質ラメラ内に存在し皮膚の透水性の障壁の発生と保持に重要な役割を演じることが一般に理解されている。セラミド、又はそれと密接な関係にある物質が皮膚保護剤組成物の成分として種々開示されている。たとえばヨーロッパ特許第 0097059 号では、皮膚の水障壁に ω-リノレイルセラミドの演じる大きな役割について開示し、このような ω 置換セラミドの皮膚保護剤の合成と応用について記載している。同様に英国特許第 2178312 号、同第 2213723 号には、皮膚から抽出した天然セラミドの外用製品での使用が開示され、ヨーロッパ特許第 227944 号には、セラミドの合成類似体が開示されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、ヒドロキシカルボン酸は、効果を発揮するために一般に酸性で用いることが必要であり、高濃度で用いると皮膚刺激があることから、刺激を生じない濃度で使用せざるを得ず、その有効性を十分に発揮させることが困難であった。

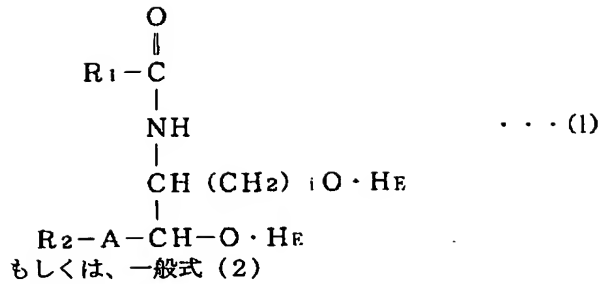
【0004】本発明は前記事情に鑑みてなされたもので、皮膚刺激を生じることなく、ヒドロキシカルボン酸と同様の有効性を発揮し得る新規化合物と、その化合物を含有した化粧料の提供を目的としている。

【0005】

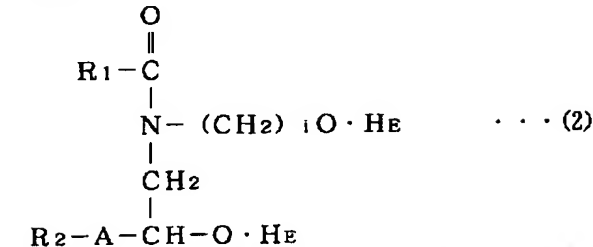
【課題を解決するための手段】本発明の請求項 1 に係る発明は、一般式 (1)

【化 7】

3

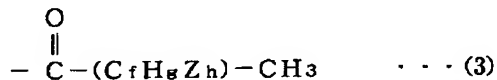


【化8】



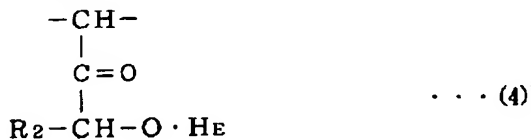
〔ただし、R1は炭素数8～30の直鎖、分岐、飽和または不飽和のヒドロキシル基を有す或いは有さない脂肪族炭化水素基、もしくはY-O-(C₄H₉)-であり、Yは式(3)

【化9】



(ここで、Zはヒドロキシル基またはエポキシ酸素、dは8～50の整数、eは10～100の整数、fは12～20の整数、gは20～40の整数、hは0または1～4の整数である) で表される基であり；R2は炭素数8～30の直鎖、分岐、飽和または不飽和のヒドロキシル基を有す或いは有さない脂肪族炭化水素基であり；Aは-CH₂-, -CH₂O-, -CH=CH-, -CH(O・HS)-、または式(4)

【化10】



4

* であり；HSは式(5)、式(6)

【化11】



【化12】



10 (ここで、Xは水素または炭素数1～30の直鎖、分岐、飽和または不飽和のヒドロキシル基を有す或いは有さない脂肪族炭化水素基、aは0～9の整数、bは1～9の整数) からなる群より選択される少なくとも1種のα-ヒドロキシ酸残基、或いはいずれか一方がH-であり；iは1または2である] で表されるセラミド誘導体である。

【0006】請求項2に係る発明は、請求項1記載のセラミド誘導体の少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とする化粧料である。

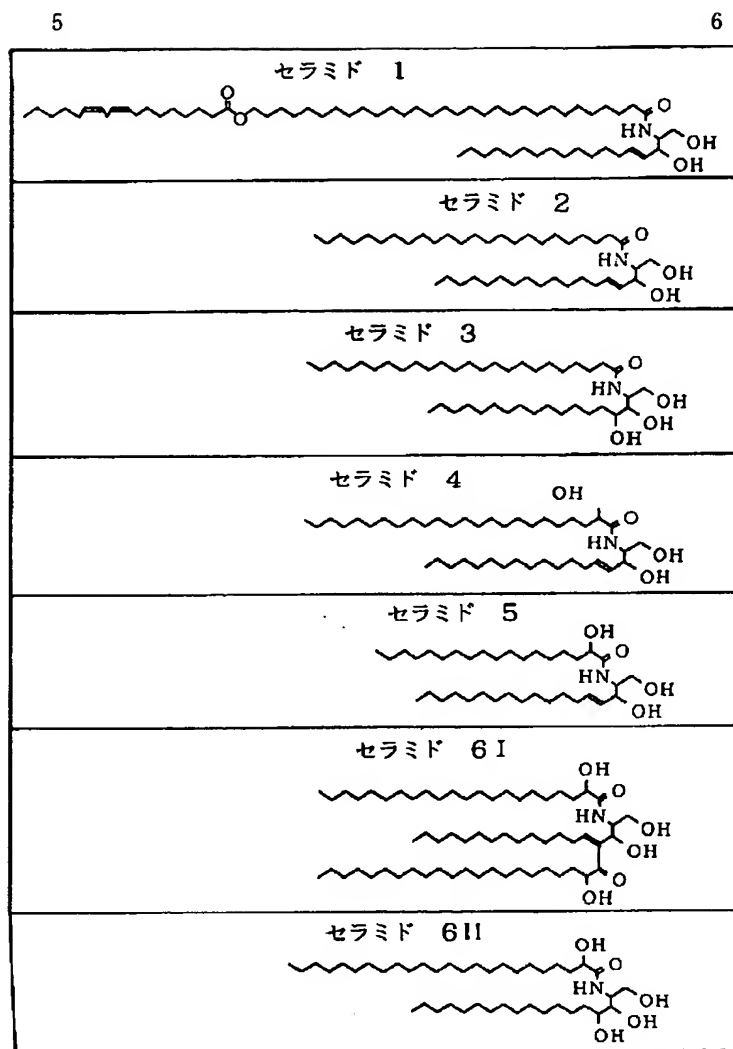
20 【0007】

【発明の実施の形態】本発明によるセラミド誘導体は、前記一般式(1)または(2)で表わされる新規化合物である。この化合物は、セラミドもしくはセラミド類似物とα-ヒドロキシカルボン酸がエーテル結合した構造を有している。セラミドは表1に示すような各種の天然セラミドや下記一般式(7)で表される合成セラミドが知られている。

【0008】

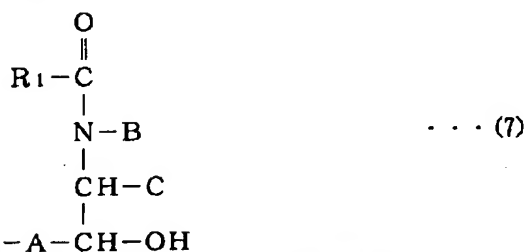
【表1】

*



【0009】

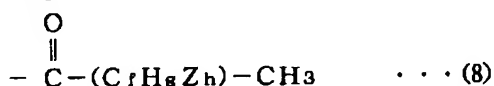
【化13】



【0010】〔ただし、R1は炭素数8～30の直鎖、分岐、飽和または不飽和のヒドロキシル基を有す或いは有さない脂肪族炭化水素基、もしくはY-O- (C₆H₅) -であり、Yは式(8)

【0011】

【化14】



【0012】(ここで、Zはヒドロキシル基またはエポキシ酸素、dは8～50の整数、eは10～100の整数、fは12～20の整数、gは20～40の整数、h

は0または1～4の整数である)で表される基であり；R2は炭素数8～30の直鎖、分岐、飽和または不飽和のヒドロキシル基を有す或いは有さない脂肪族炭化水素基であり；Aは-CH₂-、-CH₂O-、または-CH=CH-であり；BとCは-H、-CH₂OH、または-CH₂-CH₂OH；で表される]

【0013】セラミド類似物とは、前記表1に示した天然セラミドや合成セラミドと類似の構造を有し、かつ皮膚に対する安全性が高く、天然セラミドや合成セラミドと類似の保湿効果やエモリエント効果を有するものである。

【0014】セラミドもしくはセラミド類似物に結合させるヒドロキシカルボン酸としては、ヒドロキシル基およびカルボキシル基を各1個以上有する有機酸であればいずれでもよく、炭素鎖が直鎖のもの、分枝しているもの、環状のもの、また結合が飽和のもの、不飽和のもの等が用いられる。ヒドロキシカルボン酸の具体例としては以下のものが挙げられる。炭素数が2のものとしては、グリコール酸が挙げられる。炭素数が3のものとしては、乳酸、3-ヒドロキシプロパン酸、2, 3-ヒドロキシプロパン酸が例示される。炭素数が4のものとし

ては、メチル乳酸、リンゴ酸、酒石酸、オキサリ酢酸、2-ヒドロキシブタン酸、3-ヒドロキシブタン酸、4-ヒドロキシブタン酸、3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸、2-ヒドロキシ-3-ブテン酸が挙げられる。

【0015】炭素数が5のものとしては、イタ酒石酸、イタマル酸、2-ヒドロキシペンタン酸、2, 3-ジヒドロキシペンタン酸、2-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸、ヒドロキシビバリン酸、2-ヒドロキシ-2-メチルブタンジカルボン酸が例示される。炭素数が6のものとしては、クエン酸、イソクエン酸、ガラクトン酸、2-ケート-ガラクトン酸、2-ヒドロキシヘキサ酸、2-ヒドロキシ-2-メチルグルタル酸が挙げられる。

【0016】炭素数が7のものとしては、サリチル酸、没食子酸、キナ酸、2-ヒドロキシヘブタン酸が例示される。炭素数が8のものとしては、マンデル酸、4-メチルサリチル酸、3-メトキシサリチル酸、2-ヒドロキシオクタン酸、2-ヒドロキシフェニル酢酸、3, 4-ジヒドロキシフェニル酢酸、4-ヒドロキシフタル酸が挙げられる。炭素数が9以上のものとしては、3-フェニル乳酸、3-ヒドロキシ-4-メトキシマンデル酸、4-ヒドロキシデカン酸、12-ヒドロキシドデカン酸、4-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルブタン酸等が挙げられる。

【0017】これらの中で好ましくは、炭素数が2~8のヒドロキシカルボン酸であり、さらに好ましくは、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、イソクエン酸、サリチル酸である。

【0018】これらのヒドロキシカルボン酸は、化学合成、天然物からの抽出、発酵等の様々な方法で得ることができる。天然物からの抽出物等においては、ヒドロキシカルボン酸およびその塩以外の成分も含むが、特に分離・精製を施すことなく、抽出物等をそのまま使用することができる。天然物からの抽出の具体例としては、植物、例えばアロエ（アロエベラ、キダチアロエ等）、サトウキビ、カンキツ類果実、コケモモなどからの抽出が挙げられ、以下、アロエからの抽出法を例に挙げて説明する。

【0019】アロエ抽出法としては方法に制限はなく、通常の抽出法が採用され、水、親水性有機溶媒、含水親水性有機溶媒、その他の有機溶媒等を使用して抽出される。本出願人はアロエ抽出法としていくつかの提案を行っており、特に好ましくは以下の方法である。

【0020】具体的にはアロエ樹液に対してパッチ法による第1回の活性炭処理を行い、次いで活性炭を除去した溶液を濃縮し、この濃縮液に対してパッチ法により第2回の活性炭処理を行い、活性炭を除去して得られた溶液を採取し、アロエから生理活性作用を有する物質を製造する（特公平5-5834号公報）。

【0021】以下に本発明の新規セラミド誘導体の合成方法の一例を挙げるが、本発明はこれらの方法に限定されるものではない。セラミドと α -ヒドロキシカルボン酸をエーテル結合により結合させた構造の、本発明のセラミド誘導体は、①カルボン酸の α 位の脱離基化とカルボキシル基の保護、②該カルボン酸誘導体とセラミドとのエーテル化、続く③精製、という3つのステップを経て合成することができる。

【0022】まずステップ①を説明する。一般の有機合成手法では、 α 位が未置換のカルボン酸とセラミド類を直接エーテル化することは困難である。また、カルボキシル基の α 位がヒドロキシル基であっても、大部分のセラミド類は反応性官能基としてヒドロキシル基しか持たないため、直接エーテル化はできない。そこで、カルボキシル基の α 位をセラミドと有機合成によりエーテル結合させるためには、第1ステップとして、②のステップでセラミドのヒドロキシル基とエーテル化できる反応性の官能基をカルボン酸の α 位に導入する必要がある。このような目的に好適な脱離性官能基の例としては、クロル基、ブロム基等のハロゲン基や、トシル基などが挙げられる。これらの官能基をカルボキシル基の α 位に導入することは、 α 位が未置換のカルボン酸を出発原料とする場合でも、 α -ヒドロキシカルボン酸を出発原料とする場合でも、いずれの出発原料からでも公知の方法で可能である。

【0023】すなわち、例えばブロム基を α 位が未置換のカルボン酸の α 位に導入するには、Hell-Volhard-Zelinsky法として知られる、リン触媒存在下で臭素と反応させる方法や、Schwenk-Papa法として知られる、酸クロリドを経由して臭素と反応させる方法で合成すればよい（R. S. Seet, F. L. Estes, J. Org. Chem., 21, 1426 (1956)）。これらの反応は、無溶媒系でも可能であるが、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒やジオキサン、ジメチルスルホキシドなどの臭素に対して不活性な溶媒を用いて行うことも可能である。反応温度は使用するカルボン酸や溶媒の種類などによって異なるが、概して比較的低い温度で可能であり、0~100℃の範囲で適宜設定すればよい。

【0024】一方、 α -ヒドロキシ酸を出発原料とする場合には、例えば求核置換反応として良く知られる、 α -ヒドロキシ酸をハロゲン化水素と直接反応させる方法で α 位をハロゲン化することができる。この反応も系によっては無溶媒でも行うことができるが、一般には溶媒を使用する方法が好ましい。この反応に好ましい溶媒としては、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒やジオキサン、ジメチルスルホキシドなどのハロゲン化水素に対しては不活性な溶媒が挙げられるが、これらに限られるものではない。また、反応温度は使用する α -ヒドロキシカルボン酸や溶媒の種類によって異なるが、20~80℃の範囲で設定することが好ましい。

【0025】かくして得られた、 α 位に脱離基を有するカルボン酸誘導体は、そのままエーテル化に使用することも可能であるが、場合によってはセラミドとのエーテル化において、エステルが副生することもあるので、このような副生成物が好ましくない場合には、カルボン酸のカルボキシル基を、あらかじめメタノールなどのアルコールでエステル化したり、シリルクロライド等のシリル化剤でシリル化するなどして、保護しておけば良い。

【0026】次に、ステップ②のエーテル化について説明する。エーテル化は種々の方法で行うことが可能であるが、好ましい例としては、Williamson合成として良く知られる、ヒドロキシル基を塩基と反応させ、アルコールにした後、ブROM基などの脱離基を有する化合物と反応させ、脱塩エーテル化する方法が挙げられる。セラミド類にもこの反応は応用可能であり、セラミド類と塩基を反応させて、セラミド類のヒドロキシル基をアルコールにし、続いて、先に合成した α 位に脱離基を有するカルボン酸誘導体と脱塩エーテル化すれば、目的物である、セラミド類と α -ヒドロキシカルボン酸がエーテル結合した構造の、本発明のセラミド誘導体が得られる。

【0027】セラミドをアルコール化するために用いる塩基としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属やその水酸化物、tert-ブトキシカリウム等の3級アルコール等が挙げられる。このアルコール化は溶媒系で行うことが好ましく、その溶媒としてはtert-ブタノール、ジオキサン等が挙げられるがこれらに限られるものではなく、セラミド類の種類によって溶解性を考慮しながら選定すればよい。またこの反応の温度は、塩基の種類やセラミド類の種類によって異なるが、30~130℃で行うことが好ましく、あまり低すぎると反応が進行しないし、逆に高すぎると、セラミド類が分解したり、多くの副生産物が生成したりする。セラミドのアルコール化が終了したら、その反応系に先の α 位に脱離基を導入したカルボン酸誘導体を徐々に加えれば、脱塩エーテル化は速やかに進行する。

【0028】かくして得られた反応混合物には、副生した無機塩、未反応物や、一部セラミドの分解生成物などが含まれている場合が多いので、次にステップ③として該反応物を精製する方が好ましい。精製は再結晶、濾過、またはカラムクロマトグラフィーなど公知の方法で行うことができるが、精製純度を向上させるためにはシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによる精製が好ましい。

【0029】本発明のセラミド誘導体は、セラミドもしくはセラミド類似物とヒドロキシカルボン酸とがエーテル結合した構造を有しているものであれば良く、セラミドもしくはセラミド類似物とヒドロキシカルボン酸の比率はモル比で1:1、1:2、1:3もしくはそれ以上でも良い。また逆に2:1、3:1もしくはそれ以上で

あってもよい。また、セラミドもしくはセラミド類似物のOH基に複数のヒドロキシカルボン酸がエーテル結合する場合、異なる種類のヒドロキシカルボン酸を結合させても良い。さらに、本発明のセラミド誘導体を用いる場合には、単一のセラミド誘導体化合物として用いても良いし、セラミドやヒドロキシカルボン酸がそれぞれ異なる複数のセラミド誘導体化合物の混合物として用いても良い。

【0030】次に、本発明の別な態様である化粧料について説明する。本発明に係る化粧料は、前記セラミド誘導体のうちの少なくとも1種を有効成分として含有している。ここで、化粧料とは、各種化粧用クリーム、乳液、化粧水、美容液、パック剤、アンダーメイクアップ、ファンデーション、ジェル剤、軟膏などの皮膚外用組成物、口腔用化粧品、浴用化粧品、毛髪用化粧品などの各種用途に使用される組成物である。

【0031】本発明による化粧料には、前記セラミド誘導体のうちの少なくとも1種を有効成分として含有していればよく、その用途に応じて各種の任意成分を添加混合して目的とする化粧料を調製することができる。各種の化粧料組成物中に有効成分として配合する前記セラミド誘導体の配合量は、0.01~20重量%（以下、単に%という）が好ましく、特に0.1~5%が好ましい。

【0032】本発明の化粧料には、上記必須成分の他に、通常外用剤等の化粧料に用いられる原料、例えば、界面活性剤、油分、アルコール類、保湿剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、キレート剤、pH調整剤、香料、色素、紫外線吸収・散乱剤、アミノ酸類、水等を配合することができる。

【0033】具体的には、界面活性剤としては、親油性グリセリンモノステアレート、自己乳化型グリセリンモノステアレート、ポリグリセリンモノステアレート、ソルビタンモノオレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレン化ステロール、ポリオキシエチレン化ラノリン、ポリオキシエチレン化蜜ロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等のノニオン界面活性剤；ステアリン酸ナトリウム、パルミチン酸カリウム、セチル硫酸ナトリウム、ラウリルリン酸ナトリウム、パルミチン酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンラウリルリン酸ナトリウム、N-アシルグルタミン酸ナトリウム等のアニオン界面活性剤；塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム等のカチオン界面活性剤、塩化アルキルアミノエチルグリシン液、レシチン等の両性界面活性剤等を例示することができる。

【0034】油分としては、ヒマシ油、オリーブ油、カカオ油、椿油、ヤシ油、木ロウ、ホホバ油、グレープシ

ード油、アボガド油等の植物油脂類；ミンク油、卵黄油等の動物油脂類；蜜ロウ、鯨ロウ、ラノリン、カルナウバロウ、キャンデリラロウ等のロウ類；流動パラフィン、スクワラン、マイクロクリスタリンワックス、セレンシンワックス、パラフィンワックス、ワセリン等の炭化水素類；ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、イソステアリン酸、ベヘニン酸等の天然および合成脂肪酸類；セタノール、ステアリアルアルコール、ヘキシルデカノール、オクチルドデカノール、ラウリルアルコール等の天然および合成高級アルコール類；ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、アジピン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、オレイン酸オクチルドデシル、コレステロールオレート等のエステル類等を例示することができる。

【0035】保湿剤としては、多価アルコールとして、グリセリン、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ソルビトール、ポリグリセリン、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール等が、NMF (Natural Moisturizing Factor) 成分として、アミノ酸、ピロリドンカルボン酸ナトリウム等が、また、水溶性高分子物質として、ヒアルロン酸、コラーゲン、エラスチン、ムコ多糖類、コンドロイチン硫酸等が挙げられる。

【0036】増粘剤としては、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、ケイ酸アルミニウム、マルメロ種子抽出物、トラガントガム、デンプン等の天然高分子物質；メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、可溶性デンプン、カチオン化セルロース等の半合成高分子物質；カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール等の合成高分子物質などを例示することができる。

【0037】防腐剤としては、安息香酸塩、ソルビン酸塩、デヒドロ酢酸塩、パラオキシ安息香酸エステル、2, 4, 4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、3, 4, 4'-トリクロロカルバニリド、塩化ベンザルコニウム、ヒノキチオール、レゾルシン、エタノール等を例示することができる。

【0038】酸化防止剤としては、ジブチルヒドロキソトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、アスコルビン酸等を；キレート剤としては、エデト酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸塩、ピロリン酸塩、ヘキサメタリン酸塩、グルコン酸等を；pH調整剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン、アンモニア水、ホウ酸、ホウ砂、リン酸水素カリウム等をそれぞれ例示することができる。

【0039】紫外線吸収・散乱剤としては、2-ヒドロキシー-4-メトキシベンゾフェノン、オクチルジメチルパラアミノベンゾエート、エチルヘキシルパラメトキシサイナメート、酸化チタン、カオリン、タルク等を例示することができる。

【0040】ビタミン類としては、ビタミンA、ビタミンB群、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンF、ビタミンK、ビタミンP、ビタミンU、カルニチン、フェルラ酸、γ-オリザノール、α-リポ酸、オロト酸およびそれらの誘導体等を例示することができる。

【0041】アミノ酸類としては、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、シスチン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン、グルタミンおよびそれらの誘導体等を例示することができる。

【0042】なお任意成分は、これらに限定されるものではない。前記必須成分であるセラミド誘導体と任意成分を適当に配合することにより、例えば次のような化粧料を提供することができる。なお、以下の記載においてセラミド誘導体とは、前記一般式(1)または(2)により表わされる化合物の群から選択される少なくとも1種のセラミド誘導体を示す。

【0043】(1) 皮膚用クリーム

セラミド誘導体0.1~10%、油分3~70%、界面活性剤0.5~7%、保湿剤0~10%、pH調整剤0~3%、精製水バランス、防腐剤微量、香料微量を含有する組成物。

(2) 乳液

セラミド誘導体0.1~10%、油分3~40%、アルコール類0~15%、界面活性剤0.3~5%、保湿剤0~10%、増粘剤0~2%、pH調整剤0~3%、精製水バランス、防腐剤微量、香料微量を含有する組成物。

(3) 化粧水、美容液

セラミド誘導体0.1~10%、油分0~40%、界面活性剤0~2%、保湿剤0~8%、増粘剤0~2%、酸化防止剤0~0.5%、キレート剤0~0.1%、pH調整剤0~3%、精製水バランス、防腐剤微量、色素0~微量、香料微量を含有する組成物。

(4) バック剤

セラミド誘導体0.1~10%、アルコール類2~20%、保湿剤0~10%、界面活性剤0~10%、無機粉体0~20%、造膜剤5~20%、精製水バランス、防腐剤微量、香料微量を含有する組成物。

(5) ジェル剤

セラミド誘導体0.1~10%、アルコール類0~10%、保湿剤0~20%、界面活性剤0~10%、増粘剤0.01~20%、pH調整剤0~3%、精製水バランス、防腐剤微量、香料微量を含有する組成物。

【0044】

【実施例】以下、本発明を実施例に基づいて更に詳細に説明する。ただし本発明は下記実施例によって限定され

10

20

30

40

50

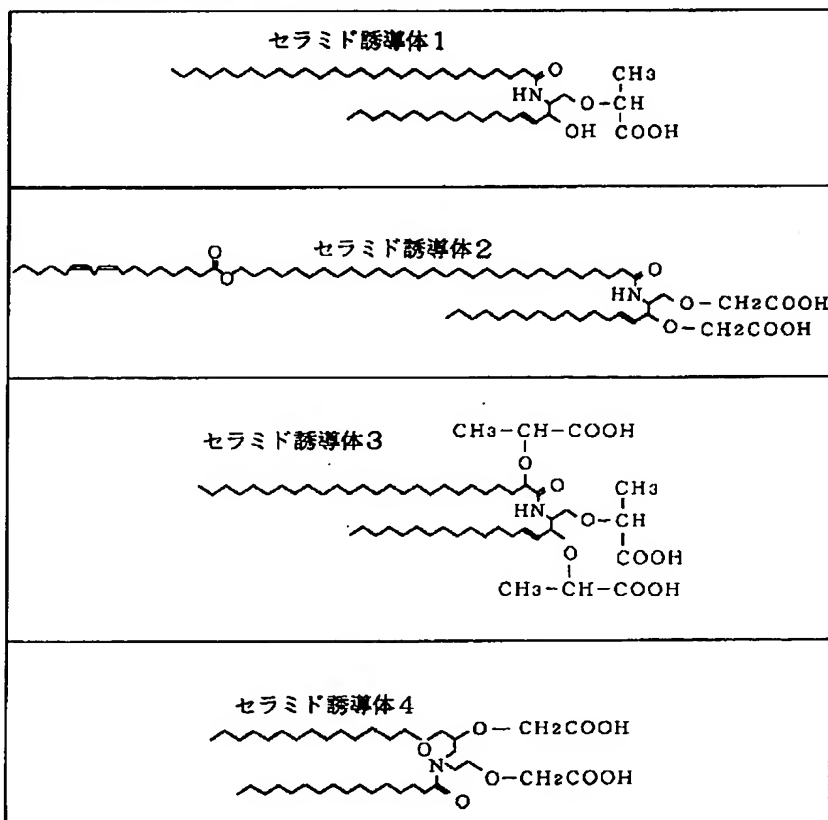
るものではない。

【0045】（セラミド誘導体の作製）本発明に係るセラミド誘導体を図1に示すようにして合成した。まず、乳酸に48%臭化水素酸を直接反応させ、温度50～100℃、好ましくは70～90℃で反応させ、 α 位をブロム化させた。次に表1に示すセラミド2をジメチルスルホキシド（DMSO）溶媒中、水素化ナトリウム（NaH）と室温（0～40℃、好ましくは15～30℃）で反応させアルコラート化した。ここで反応系に、 α 位に脱離基であるブロム基を有するカルボン酸誘導体を温*

*度40～120℃、好ましくは50～70℃で徐々に加えエーテル結合させ、目的物セラミド誘導体1を得た。精製はシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより行った。同様に、セラミドもしくはセラミド類似物とヒドロキシカルボン酸とを反応させてセラミド誘導体2～4を作製した。作製したセラミド誘導体1～4の構造を表2に示す。

【0046】

【表2】



【0047】（実施例1）表2に示す本発明に係るセラミド誘導体1～4を配合して、表3に示す組成のクリームを調製した。なお比較例として、セラミド誘導体に代えて各種のヒドロキシカルボン酸を配合して同様にクリームを作製した。セラミド誘導体（本発明品1～4）と※

※ヒドロキシカルボン酸（比較例1～8）の種類と配合量を表4に示す。

【0048】

【表3】

成分	配合量 (重量%)
1. 流動パラフィン (#70)	10.0
2. イソプロピルミリステート	1.5
3. グリセリンモノステアレート	0.5
4. セトステアリアルアルコール	2.0
5. POE (20) ステアリアルアルコール	0.7
6. グリチルレチン酸	0.1
7. プチルパラベン	0.1
8. セラミド誘導体	表4に示す
9. ヒドロキシカルボン酸	表4に示す
10. グリセリン	2.0
11. カルボキシビニルポリマー (分子量100万~150万)	0.1
12. メチルパラベン	0.1
13. 精製水	バランス
14. 水酸化ナトリウム	微量
15. 香料	微量

【0049】

【表4】

セラミド誘導体 NO.	配合量 (重量%)	ヒドロキシカルボン酸	配合量 (重量%)
本発明品1	1	2.0	—
本発明品2	2	1.0	—
本発明品3	3	5.0	—
本発明品4	4	3.0	—
比較例1	—	—	乳酸
比較例2	—	—	サリチル酸
比較例3	—	—	クエン酸
比較例4	—	—	酒石酸
比較例5	—	—	リンゴ酸
比較例6	—	—	2-ヒドロキシブタン酸
比較例7	—	—	グリコール酸
比較例8	—	—	—

【0050】上記成分1~8と成分9~14とを別々に70℃で加熱溶解した後、混合乳化し、冷却しながら途中で成分15を加えて室温まで冷却し、本発明品1~4と比較例1~8のクリームを調製した。

【0051】このように調製したクリームの有効性を次*

*のように評価した。すなわち、25~55才の男性20名を選び、目尻に調製したクリームを塗布し、刺激感の有無を評価した。その結果を表5に示す。

【0052】

【表5】

	刺激を感じた (人数)	やや刺激を感じた (人数)	刺激を感じない (人数)
本発明品1	0	2	18
本発明品2	0	1	19
本発明品3	0	0	20
本発明品4	0	1	19
比較例1	11	8	1
比較例2	15	5	0
比較例3	9	8	3
比較例4	8	9	3
比較例5	10	7	3
比較例6	9	5	6
比較例7	5	6	9
比較例8	0	2	18

【0053】表5の結果から、ヒドロキシカルボン酸を配合した比較例1~8に比べ、セラミド誘導体1~4を配合した本発明品1~4はヒドロキシカルボン酸特有の刺激感を低減することができた。

【0054】また前記のクリームを用い、ヒドロキシカルボン酸の効果のうちの小じわ改善効果を評価した。30~40才の男性を各サンプルにつき10名選び、目尻に朝晩2回、3ヶ月連続塗布し、小じわの改善度を評価した。

目視による小じわの評価基準

- ※1 改善なし
2 やや改善
3 改善がみられる
4 ほぼ改善
5 改善

結果を表6に示す(評点はn=10の平均)。

【0055】

【表6】

クリーム	評点	クリーム	評点
本発明品1	4.7	比較例1	4.6
本発明品2	4.5	比較例2	4.5
本発明品3	4.8	比較例3	4.3
本発明品4	4.7	比較例4	4.5
		比較例5	4.4
		比較例6	4.6
		比較例7	4.2
		比較例8	3.0

【0056】以上の結果から、本発明に係るセラミド誘導体1～4がヒドロキシカルボン酸と同等以上に小じわ改善に対して効果が高いことがわかる。すなわち、本発明に係るセラミド誘導体1～4は、ヒドロキシカルボン*

* 酸特有の刺激感を低減し、小じわ改善効果はヒドロキシカルボン酸と同等以上であることが明らかとなった。

【0057】（実施例2）次の方法により、本発明に係るセラミド誘導体を配合したクリーム（本発明品）5を調製し、その保湿効果を調べた。表7に記した成分1～9と成分10～16を別々に70℃で加熱溶解した後、混合乳化し、冷却しながら途中で成分17を加えて室温まで冷却し、クリームを調製した。なお配合量は、重量%で表わす。

【0058】

【表7】

成分	本発明品5	比較例9	比較例10
1. 流動パラフィン（#70）	10.0	10.0	10.0
2. イソプロピルミリステート	1.5	1.5	1.5
3. グリセリンモノステアレート	0.5	0.5	0.5
4. セトステアリルアルコール	4.0	4.0	4.0
5. POE(20)ステアリルアルコール	0.7	0.7	0.7
6. グリチルレチン酸ステアリル	0.1	0.1	0.1
7. ブチルパラベン	0.1	0.1	0.1
8. セラミド誘導体1	2.0	—	—
9. セラミド2	—	2.0	—
10. グリコール酸	—	—	2.0
11. グリセリン	2.0	2.0	2.0
12. カルボキシビニルポリマー (分子量100万～150万)	0.1	0.1	0.1
13. エタノール	2.0	2.0	2.0
14. メチルパラベン	0.1	0.1	0.1
15. 精製水	バランス	バランス	バランス
16. 水酸化ナトリウム	微量	微量	微量
17. 香料	微量	微量	微量

【0059】・皮表角層水分量測定装置による保湿能改善試験

30才から40才の男性20名の前腕内側部をアセトン：エーテル＝1：1の混合溶媒で脱脂し、荒れ肌を作製した。調製したクリームを1日2回塗布し、3日後に皮表角層水分量測定装置（IBS社製 SKICON-200）によりコンダクタンスを測定した。結果を表8に示す

【0060】

【表8】

	コンダクタンス (μs)
本発明品5	42.5
比較例9	22.2
比較例10	20.3

※【0061】表8の結果より、本発明に係るセラミド誘導体は、ヒドロキシカルボン酸やセラミドを単品で用いるより、高い保湿力を発揮することが明らかになった。

【0062】（実施例3）次の方法により、本発明に係るセラミド誘導体を配合したクリーム（本発明品）6を調製し、その保湿効果を調べた。表9中に示す成分1～9と成分10～16を別々に70℃で加熱溶解した後、混合乳化し、冷却しながら途中で成分17を加えて室温まで冷却し、クリームを調製した。なお配合量は、重量%で表わす。

【0063】

【表9】

成分	本発明品6	比較例11	比較例12
1. 流動パラフィン (#70)	10.0	10.0	10.0
2. イソプロピルミリステート	1.5	1.5	1.5
3. グリセリンモノステアレート	0.5	0.5	0.5
4. セトステアリルアルコール	4.0	4.0	4.0
5. POE(20)ステアリルアルコール	0.7	0.7	0.7
6. グリチルレチン酸ステアリル	0.1	0.1	0.1
7. プチルパラベン	0.1	0.1	0.1
8. セラミド誘導体2	2.0	—	—
9. セラミド1	—	2.0	—
10. 乳酸	—	—	2.0
11. グリセリン	2.0	2.0	2.0
12. カルボキシビニルポリマー (分子量100万~150万)	0.1	0.1	0.1
13. エタノール	2.0	2.0	2.0
14. メチルパラベン	0.1	0.1	0.1
15. 精製水	バランス	バランス	バランス
16. 水酸化ナトリウム	微量	微量	微量
17. 香料	微量	微量	微量

【0064】・目視による荒れ肌改善評価試験

25才から55才の男性20名の前腕内側部をアセトン：エーテル＝1：1の混合溶媒で脱脂し、荒れ肌を作製した。調製したクリームを1日2回塗布し、3日後に目視によりその荒れ肌改善度を評価した。

目視による評価基準

荒れ肌の状態を次のように評価した。

- 1 改善なし
- 2 やや改善
- 3 改善がみられる
- 4 ほぼ改善
- 5 改善

評価結果を表10に示す。評価点はn＝20の平均である。

【0065】

【表10】

	評価点
本発明品6	4.8
比較例11	3.0
比較例12	3.2

* 【0066】表10の結果より、本発明品は比較例に比べ、荒れ肌の改善効果が明らかに高くなった。すなわち、本発明に係るセラミド誘導体は、ヒドロキシカルボン酸やセラミドを単品で用いるより、肌荒れ改善効果を飛躍的に向上させることが明らかになった。

20 【0067】（実施例4）次の方法により、本発明に係るセラミド誘導体を配合したクリーム（本発明品7）を調製し、その保湿効果を調べた。表11に記した成分1～7と成分8～16を別々に70℃で加熱溶解した後、混合乳化し、冷却しながら途中で成分17を加えて室温まで冷却し、クリームを調製した。なお配合量は、重量％で表わす。

【0068】

【表11】

*
30

成分	本発明品7	比較例13
1. 流動パラフィン (#70)	10.0	10.0
2. イソプロピルミリステート	1.5	1.5
3. グリセリンモノステアレート	0.5	0.5
4. セトステアリルアルコール	4.0	4.0
5. POE(20)ステアリルアルコール	0.7	0.7
6. グリチルレチン酸	0.1	0.1
7. プチルパラベン	0.1	0.1
8. セラミド誘導体2	2.0	—
9. サリチル酸	—	2.0
10. グリセリン	2.0	2.0
11. カルボキシビニルポリマー (分子量100万~150万)	0.1	0.1
12. エタノール	2.0	2.0
13. メチルパラベン	0.1	0.1
14. 精製水	バランス	バランス
15. 水酸化ナトリウム	微量	微量
16. 香料	微量	微量

【0069】前記のように調製したクリームの有効性を下記のようにして評価した。35～55才の女性20名を選び、1日2回（朝と夜）、連続3ヶ月、本発明品8と比較例13をハーフ・フェース法で左右顔面に別々に使

用させた後、刺激感の無さ、及びヒドロキシカルボン酸の効果に起因する小じわの改善の程度を調べた。結果を表12に示す。

【0070】

【表12】

評価項目	本発明品7	比較例13
刺激感の無さ		
刺激を感じる	0	15
やや刺激を感じる	1	5
刺激を感じない	19	0
小じわの改善		
有効	15	13
やや有効	3	6
無効	2	1

【0071】表12の結果より、比較例に比べ本発明品10は刺激が少なく、小じわについては同等の改善効果を示*

成分	本発明品8	比較例14
1. ラノリアルコール	5.0	5.0
2. ミリスチン酸イソプロピル	2.0	2.0
3. ステアリン酸	5.0	5.0
4. モノステアリン酸グリセリン	1.0	1.0
5. セラミド誘導体4	3.0	—
6. 乳酸	—	3.0
7. トリエタノールアミン	微量	微量
8. 1,3-ブチレングリコール	6.0	6.0
9. メチルパラベン	0.3	0.3
10. 精製水	バランス	バランス
11. 香料	微量	微量

【0074】35～55才の女性20名を選び、調製した乳液を、1日2回（朝と夜）、連続3ヶ月、ハーフ・フェース法で左右顔面に別々に使用させた後、刺激感の無さ、及びヒドロキシカルボン酸の効果に起因する小じわの改善の程度を調べた。結果を表14に示す。

【0075】

【表14】

評価項目	本発明品8	比較例14
刺激感の無さ		
刺激を感じる	0	14
やや刺激を感じる	3	3
刺激を感じない	17	4
小じわの改善		
有効	12	11
やや有効	7	8
無効	1	1

【0076】表14の結果から、比較例に比べ本発明品は刺激が少なく、小じわについては同等な改善効果を示した。

【0077】

*した。

【0072】（実施例5）次の方法により、本発明に係るセラミド誘導体を配合した乳液（本発明品8）を調製した。表13中に記した成分1～5を70℃で加熱溶解した。一方、成分6～10を70℃で加熱溶解し、前記油脂用溶液（成分1～5）を添加し乳化させた後、冷却しながら途中で成分11を加えて室温まで冷却し、乳液を調製した。なお配合量は、重量%で表わす。

【0073】

【表13】

※【発明の効果】以上説明したように、本発明のセラミド誘導体は、ヒドロキシカルボン酸の効果を抑えることなく、特有の刺激感を低減することができた。またあわせて、ヒドロキシカルボン酸やセラミド以上に肌荒れ改善、保湿能改善に高い効果を発揮することが見出された。そして、本発明のセラミド誘導体を配合することにより、前記セラミド誘導体による優れた効果を持ち、かつ安全性の高い医薬品、医薬部外品、化粧品等の皮膚外用組成物を提供することができる。また本発明の化粧料は、前記セラミド誘導体の少なくとも1種を有効成分として含有してなるものである。前記セラミド誘導体による優れた効果を持ち、かつ安全性の高い、各種化粧用クリーム、乳液、化粧水、美容液、パック剤、アンダーメークアップ、ファンデーション、ジェル剤、軟膏等の種々の形態で幅広く使用できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、本発明の実施例において作製したセラミド誘導体の合成方法を説明するための図である。

※

【図1】

